

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift  
①1 DE 3315272 A1

⑤1 Int. Cl. 3:  
A61L 15/06  
A 61 F 13/02  
A 61 K 31/21

②1 Aktenzeichen: P 33 15 272.1  
②2 Anmeldetag: 27. 4. 83  
④3 Offenlegungstag: 31. 10. 84

⑦1 Anmelder:

Lohmann GmbH & Co KG, 5450 Neuwied, DE; Sanol  
Schwarz GmbH, 4019 Monheim, DE

⑦2 Erfinder:

Hoffmann, Hans Rainer, Dr.; Meconi, Reinhold, 5450  
Neuwied, DE; Wolff, Michael, Dipl.-Chem. Dr.;  
Zerbe, Horst, Dr., 4019 Monheim, DE

Bibliotheek  
Bur. Ind. Eigendo

1 1 DEC. 1984

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Pharmazeutisches Produkt

Die Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Produkt zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, vorzugsweise in Pflasterform, aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem damit verbundenen, besonders aufgebauten übersättigten Wirkstoff-Reservoir aus einer Polymermatrix, in der der Wirkstoff löslich ist und die für den Wirkstoff durchlässig ist, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den Wirkstoff durchlässigen Haftklebeschicht und einer die Haftklebeschicht abdeckenden, zum Gebrauch wieder ablösbaren Schutzschicht, wobei das Wirkstoff-Reservoir einen schichtenförmigen Aufbau besitzt, das Reservoir in allen Schichten an Wirkstoff übersättigt ist, und die Konzentration des Wirkstoffes von Schicht zu Schicht mit zunehmender Entfernung von der Haftklebeschicht ansteigt, sowie Verfahren zur Herstellung derartiger pharmazeutischer Produkte.

DE 3315272 A1

COPY

3315272

Anmelder: Lohmann GmbH & Co KG  
Irlicher Straße 55  
5450 Neuwied 12  
und  
Sanol Schwarz GmbH  
Mittelstr. 11 - 13  
4019 Monheim

Titel: Pharmazeutisches Produkt

Patentansprüche:

1. Pharmazeutisches Produkt zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, vorzugsweise in Pflasterform, aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem damit verbundenen übersättigten Wirkstoff-Reservoir aus einer Polymermatrix, in der der oder die Wirkstoff(e) löslich ist bzw. sind und die für den oder die Wirkstoff(e) durchlässig ist, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den oder die Wirkstoff(e) durchlässigen Haftklebeschicht und einer die Haftklebeschicht abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht, die vor der Applikation des pharmazeutischen Produktes entfernt wird, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoff-Reservoir einen schichtenförmigen Aufbau besitzt, das Reservoir in allen Schichten an Wirkstoff übersättigt ist und die Konzentration des oder der Wirkstoff(e) von Schicht zu Schicht mit zunehmender Entfernung von der Haftklebeschicht ansteigt, und daß gegebenenfalls zwischen dem übersättigten Reservoir und der undurchlässigen Deckschicht eine zusätzliche haftklebende Zwischenschicht angeordnet ist.
2. Pharmazeutisches Produkt nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das übersättigte Reservoir aus 2 - 12, vorzugsweise 2 bis 6 Schichten besteht.

COPY

3. Pharmazeutisches Produkt nach den Ansprüchen 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Schichten gleich oder unterschiedlich dick sind, wobei die Einzelschichtdicke im Bereich von 0,005 bis 5,0 mm, vorzugsweise von 0,01 - 0,5 mm, liegt.
4. Pharmazeutisches Produkt nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Haftklebeschicht eine Dicke im Bereich von 0,005 bis 3,0 mm, vorzugsweise 0,01 - 0,5 mm, besitzt.
5. Pharmazeutisches Produkt nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Polymermatrix übliche Zusätze, wie Weichmacher, Klebrigmacher, Resorptionsvermittler, Carrier, Stabilisatoren, Trägerstoffe oder Füllstoffe enthält.
6. Pharmazeutisches Produkt nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß die das übersättigte Reservoir bildenden Schichten aus derselben Polymermatrix oder unterschiedlichen Polymermatrices bestehen.
7. Pharmazeutisches Produkt nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffmenge im übersättigten Reservoir bis zum Zehnfachen der therapeutisch benötigten Wirkstoffmenge beträgt, wobei diese durch die Art des oder der Wirkstoffe(s), die angestrebte Applikationsdauer und die Indikation des pharmazeutischen Produktes bestimmt ist.
8. Pharmazeutisches Produkt nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Wirkstoffkonzentration (  $\text{g} / \text{cm}^3$  ) in der an die Haftklebeschicht angrenzenden Schicht des übersättigten Reservoirs zu der in der an die Deckschicht

angrenzenden Schicht des übersättigten Reservoirs im Bereich von 1:1,1 bis 1:20, bevorzugt 1:2 bis 1:20 liegt..

9. Pharmazeutisches Produkt nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 - 8, dadurch gekennzeichnet, daß das übersättigte Reservoir ein oder mehrere Wirkstoffe enthält, der bzw. die ohne oder mit Resorptionsvermittler(n) auf der Haut appliziert eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen.
10. Verfahren zur Herstellung eines pharmazeutischen Produktes nach Ansprüchen 1 bis 9, wobei auf eine wieder ablösbare Schutzschicht eine für den oder die Wirkstoff(e) durchlässige Haftklebeschicht, hierauf ein übersättigtes Wirkstoff-Reservoir und eine abschließende undurchlässige Deckschicht aufgebracht werden, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Haftklebeschicht eine Schicht eines übersättigten Wirkstoff-Reservoirs, hierauf mindestens eine weitere Schicht eines übersättigten Wirkstoff-Reservoirs, in der der oder die Wirkstoff(e) in einer höheren Konzentration ( $\text{g} / \text{cm}^3$ ) als in der zuvor aufgetragenen Reservoir-Schicht vorliegen, aufgebracht werden, und daß gegebenenfalls vor dem Aufbringen der undurchlässigen Deckschicht eine zusätzliche haftklebende Zwischenschicht aufgebracht wird oder der Aufbau des Laminates in umgekehrter Reihenfolge erfolgt.
11. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis der Wirkstoffkonzentration ( $\text{g} / \text{cm}^3$ ) in der an die Haftklebeschicht angrenzenden Schicht des übersättigten Reservoirs zu der in der an die Deckschicht angrenzenden Schicht des übersättigten Reservoirs im Bereich von 1:1,1 bis 1:20, bevorzugt 1:2 bis 1:20 liegt.

12. Verfahren nach Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Haftklebe- und/oder Reservoir-Schichten lösemittel- oder dispergiermittelhaltige Massen aufgebracht werden und das Lösemittel oder Dispergiermittel vor dem Aufbringen der nächsten Schicht im wesentlichen entfernt wird.
13. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß eine oder mehrere Schichten durch Zukaschieren aufgebracht werden.
14. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß alle einzelne Schichten aus der Schmelze hergestellt werden.

Anmelder: Lohmann GmbH & Co KG  
Irlicher Straße 55  
5450 Neuwied 12  
und  
Sanol Schwarz GmbH  
Mittelstr. 11 - 13  
4019 Monheim

Titel: Pharmazeutisches Produkt

Die vorliegende Erfindung betrifft ein pharmazeutisches Produkt zur Applikation von Wirkstoffen an die Haut. Dieses Produkt liegt vorzugsweise in Pflasterform vor.

Die Applikation von Wirkstoffen an die Haut aus pflasterförmigen Produkten ist bekannt. Ziel ist dabei, besonders bei der transdermalen Applikation eine möglichst gleichmäßige Abgabe des Wirkstoffes über einen längeren Zeitraum und damit eine möglichst gleichmäßige Aufnahme des Wirkstoffes durch die Haut zu erreichen. Die Steuerung des Wirkstoffüberganges vom Pflaster in die Haut geschah zuerst, indem auf dem Wirkstoffreservoir zur Haut hin eine die Wirkstoffabgabe steuernde, besondere Dosiermembran vorgesehen wurde (vgl. z.B. DE-PS 21 35 533; US-PS 3 598 122; US-PS 3 797 494). Die Freisetzung der Wirksubstanz erfolgt durch membrangesteuerte Diffusion. Die Rolle der Dosiermembran kann auch durch eine Haftklebeschicht übernommen werden, wie in der EP-OS 33615 beschrieben. Auf diese Weise läßt sich zwar die relativ kostspielige und komplizierte Dosiermembran vermeiden, es sind jedoch, um Pflaster in für den Patienten akzeptabler Größe bei der angestrebten Langzeitbehandlung zu erreichen Beschränkungen in den möglichen Dosengrößen pro Pflaster-einheit nicht auszuschließen.

In der DE-OS 31 19 752 ist ein im Prinzip ähnliches System beschrieben, wobei allerdings die Lösungsgeschwin-

digkeit des Wirkstoffes in der Reservoirschicht seine Freisetzungsgeschwindigkeit aus dem System maßgeblich bestimmt. In der Praxis zeigte sich jedoch, daß auch mit diesem allgemein definierten Prinzip und den beschriebenen speziellen Ausführungsformen bei anderen Wirkstoffen die erreichbare Wirkstoffmenge pro Pflaster beschränkt oder in bezug auf die Gleichmäßigkeit der Wirkstoffabgabe nachteilig bleibt.

Ferner ist in der DE-OS 29 20 500 ein transdermales System beschrieben, bei dem in einer quellbaren Polymerfolie die Wirkstoffkonzentration - bei einschichtigem Aufbau des Reservoirs - mit zunehmender Entfernung von der Freigabefläche ansteigt mit dem Ziel, eine konstante Freigabegeschwindigkeit zu gewährleisten. Dabei wird vorgeschlagen, auch mehrere Filme dieser Art zu kombinieren, wobei aber in jeder Schicht das gleiche Wirkstoffkonzentrationsprofil gegeben ist. Das Wirkstoffkonzentrationsprofil in dem einschichtigen Film wurde dadurch erzeugt, daß eine Wirkstofflösung oder -suspension von einer Oberfläche des Filmes her in diesen hineindiffundierte und das Lösungs- bzw. Suspensionsmittel entfernt wurde. Das Verfahren hat allerdings den Nachteil, daß das reproduzierbare Einstellen des gewünschten Wirkstoffkonzentrationsprofils im Film technisch nur schwierig zu bewerkstelligen ist.

Weiterhin ist hierbei von Nachteil, daß die Wirkstoffaufnahme durch das Sorptionsvermögen des Films begrenzt ist. Im übrigen bringt die Kombination mehrerer wirkstoffbeladener Filme so unübersichtliche Verhältnisse bezüglich der Konzentrationsprofile, daß die konstante Freisetzung des Wirkstoffes nicht mehr gewährleistet ist.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist es daher, diese Nachteile zu vermeiden und ein pharmazeutisches Produkt,

vorzugsweise in Form eines Pflasters, bereitzustellen, das sich einfach und kostengünstig herstellen läßt, das eine gute, reproduzierbare, kontrollierte Wirkstofffreigabe über den gesamten Applikationszeitraum gewährleistet und das eine Variation der Freigabeschwindigkeit ermöglicht.

Das erfindungsgemäße pharmazeutische Produkt zur kontrollierten Abgabe von Wirkstoffen an die Haut, vorzugsweise in Pflasterform, besteht wie bekannt aus einer undurchlässigen Deckschicht, einem damit verbundenen übersättigten Wirkstoffreservoir aus einer Polymermatrix, in der der oder die Wirkstoff(e) löslich ist bzw. sind und die für den oder die Wirkstoffe durchlässig ist bzw. sind, einer mit dem Reservoir verbundenen, für den oder die Wirkstoff(e) durchlässigen Haftklebeschicht und einer die Haftklebeschicht abdeckenden, wieder ablösbaren Schutzschicht, die vor der Applikation des pharmazeutischen Produktes entfernt wird, dadurch gekennzeichnet, daß das Wirkstoff-Reservoir einen schichtenförmigen Aufbau besitzt, das Reservoir in allen seinen Schichten an Wirkstoff übersättigt ist, und die Konzentration des oder der Wirkstoffe(s) von Schicht zu Schicht mit zunehmender Entfernung von der Haftklebeschicht ansteigt, und daß gegebenenfalls zwischen dem übersättigten Reservoir und der undurchlässigen Deckschicht eine zusätzliche haftklebende Zwischenschicht angeordnet ist.

In den beiliegenden Zeichnungen ist

Fig. 1 ein Querschnitt durch eine Ausführung gemäß der Erfindung mit zweischichtigem Reservoiraufbau (die dargestellten Schichtdicken sind nicht maßstabsgetreu);



Fig. 2 ein Querschnitt einer anderen Ausführung gemäß der Erfindung mit fünfschichtigem Reservoiraufbau (die dargestellten Schichtdicken sind nicht maßstabsgetreu);

Fig. 3 eine Kurve, die die Freigabe von Nitroglycerin aus einem erfindungsgemäßen Pflaster gegen die Zeit darstellt;

Fig. 4 eine Kurve, die die Plasmakonzentration von Nitroglycerin, die mit Hilfe eines erfindungsgemäßen Pflasters erreicht werden kann, über die Zeit zeigt.

Figur 1 zeigt einen Querschnitt durch eine Ausführung gemäß der Erfindung mit zweischichtigem Reservoiraufbau. Die Deckschicht (1) bildet die oberste Schicht des Laminates. Sie dient als Schutzabdeckung, verleiht dem Laminat strukturellen Halt und verhindert im wesentlichen, daß die Bestandteile der inneren Schichten 2 und 3 nach außen austreten.

An die Deckschicht 1 grenzt die erste Reservoirschicht 2. Sie befindet sich unmittelbar unter dieser und steht mit einer Seite mit der Unterseite der Deckschicht unmittelbar in Berührung. An diese erste Reservoirschicht schließt sich unmittelbar eine zweite Reservoirschicht an. Beide Reservoirschichten 2 und 3 bestehen aus einer Polymermatrix, die gleich oder verschieden sein kann und mit Wirkstoff übersättigt ist. Dabei wird der Wirkstoffgehalt in diesen Schichten so eingestellt, daß er in der Schicht 2 größer ist als in der Schicht 3. Dies wird durch den verschiedenen Abstand der senkrechten Schraffur in Figur 1 symbolisiert.

Unmittelbar an die Reservoirschicht 3 schließt sich nach unten eine für den oder die Wirkstoff(e) durchlässige Haftklebeschicht 4 an, die dafür vorgesehen ist, das Laminat auf der Haut zu fixieren. Sie kann, falls erforderlich, bei der Herstellung ebenfalls mit Wirkstoff beladen werden, wobei die Konzentration kleiner oder gleich der Sättigungskonzentration ist.

Unter der Haftklebeschicht 4 ist eine abschließbare Schutzschicht angebracht, die unmittelbar vor Anwendung abgezogen wird. Sie besteht aus einem Material, das für die Bestandteile des Laminates undurchlässig ist.

Figur 2 gibt den Querschnitt einer weiteren Ausführung gemäß der Erfindung mit fünfschichtigem Reservoiraufbau wieder. Im Unterschied zu Figur 1 befindet sich zwischen der Deckschicht 6 und der obersten Reservoirschicht 8 eine haftklebende Zwischenschicht. Diese ist dann erfindungsgemäß vorgesehen, wenn zwischen der obersten Reservoirschicht und der Deckschicht keine ausreichende Haftung gegeben ist. Das Reservoir besteht hier aus den fünf Schichten 8 - 12, die wiederum mit Wirkstoff übersättigt sind, wobei der Gehalt von Schicht 8 zu Schicht 12 von Schicht zu Schicht abnimmt (vgl. Schraffur). Für die Schichten 13 und 14 gilt das zu den Schichten 4 und 5 der Figur 1 gesagte.

Die Figuren 3 und 4 werden unter Beispiel 1 näher erläutert.

Im folgenden soll näher auf die Materialien zur Herstellung des Laminates eingegangen werden.

Die Deckschicht 1 bzw. 6 kann aus flexiblem oder nicht flexiblem Material bestehen und ein oder mehrschichtig ausgestattet sein. Substanzen, die zu ihrer Herstellung verwendet werden können, sind polymere Substanzen, wie beispielsweise Polyethylen, Polypropylen, Polyäthylenterephthalat, Polyamid. Als weitere Materialien können

auch Metallfolien, wie Aluminiumfolie, allein oder mit einem polymeren Substrat beschichtet, angewandt werden. Es können auch textile Flächengebilde verwendet werden, wenn die Bestandteile des Reservoirs aufgrund ihrer physikalischen Beschaffenheit durch das Textilmaterial nicht hindurchtreten können. Bei einer bevorzugten Ausführungsform ist die Deckschicht 1 bzw. 6 ein Verbundstoff, der dem Laminat Festigkeit verleiht und als Barriere gegen den Verlust von Laminatbestandteilen dient. Daneben sind auch mit Aluminium bedampfte Folien oder Verbundstoffe geeignet.

Die Reservoirschichten 2 und 3, bzw. 8 - 12 bestehen aus einer Polymermatrix und dem oder den Wirkstoff(en), wobei die Polymermatrix eine solche Eigenklebrigkeit besitzt, daß der Zusammenhalt der einzelnen Reservoirschichten gewährleistet ist. Sie besteht aus einem Grundpolymer und üblichen Zusätzen. Die Auswahl des Grundpolymeren richtet sich nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften des oder der verwendeten Wirkstoffe(s). Beispielshafte Polymere sind Kautschuk, kautschukähnliche synthetische Homo-, Co- oder Blockpolymere, Polyacrylsäureester und deren Copolymerisate, Polyurethane und Silikone. Grundsätzlich kommen alle Polymere infrage, die bei der Herstellung von Haftkleber eingesetzt werden und physiologisch unbedenklich sind.

Die Art der Zusätze hängt vom eingesetzten Polymer und dem oder den Wirkstoff(en) ab. Nach ihrer Funktion lassen sie sich einteilen in Weichmacher, Klebrigmacher, Resorptionsvermittler, Carrier, Stabilisatoren oder Füllstoffe. Die hierfür infrage kommenden, physiologisch unbedenklichen Substanzen sind dem Fachmann bekannt.

Außerdem können in der Polymermatrix sogenannte Trägerstoffe für den oder die Wirkstoff(e) enthalten sein, die zur Stabilisierung des Systems und leichteren Handhabung

des oder der Wirkstoffe(s) dienen, wie z.B. Lactose beim Einsatz von Nitroglycerin-Lactose-Verreibung.

Als Wirkstoffe werden Substanzen verwendet, die ohne oder mit Resorptionsvermittler(n) auf der Haut appliziert, eine lokale oder systemische Wirkung hervorrufen. Stoffe, die eine lokale Wirkung besitzen, sind, ohne die Erfindung zu beschränken, zum Beispiel Antitranspirantia, Fungizide, Bactericide und Bacteriostatica.

Stoffe, die eine systemische Wirkung besitzen, sind, ohne die Erfindung zu beschränken, beispielsweise Antibiotica, Hormone, Antipyretica, Antidiabetica, Koronardilatoren, herzwirksame Glycoside, Spasmolytica, Antihypertonica, Psychopharmaka, Migränemittel, Corticoide, Analgetica, Antikontrazeptiva, Antirheumatica, Anticholinergica, Sympatolytica, Sympatomimetica, Vasodilatoren, Anti-coagulantien, Antiarrhythmika.

Durch Erhöhung der Wirkstoffkonzentration in den Schichten des Reservoirs kann der Zustand erreicht werden, daß die an die Deckschicht grenzende Schicht nicht mehr die Eigenklebrigkeit besitzt, die zum Verbund mit der Deckschicht erforderlich ist. In diesem Falle wird erfindungsgemäß der Verbund durch eine haftklebende Zwischenschicht 7 bewerkstelligt. Der Aufbau dieser Schicht kann im Prinzip aus den gleichen Materialien erfolgen wie bei der Polymermatrix, wobei auf Resorptionsvermittler, Carrier und Trägerstoffe verzichtet werden kann.

Die den Kontakt zur Haut herstellende Haftklebeschicht 4 bzw. bzw. 13 besteht aus einem Haftkleber, der physiologisch unbedenklich und für den oder die Wirkstoff(e) durchlässig ist. Repräsentative Zusammensetzungen dieser Schicht ergeben sich aus den zu den Reservoirschichten genannten Materialien, wobei auf den Zusatz von Trägerstoffen verzichtet wird. Um bei der Applikation die gewünschte Anfangsfreisetzung des oder der Wirkstoff(e) zu

erzielen, kann es erforderlich sein, diese Haftklebeschicht schon bei der Herstellung mit Wirkstoff zu beladen. Dabei ist die Konzentration kleiner oder gleich der Sättigungskonzentration zu wählen.

Die ablösbare Schutzschicht 5 bzw. 14, die mit der Haftklebeschicht in Berührung steht und vor der Anwendung entfernt wird, besteht beispielsweise aus denselben Materialien, wie sie zur Herstellung der Deckschicht 1 bzw. 6 benutzt werden, vorausgesetzt, daß sie ablösbar gemacht werden, wie z.B. durch eine Siliconbehandlung. Andere ablösbare Schutzschichten sind z.B. Polytetrafluorethylen, behandeltes Papier, Cellophan, Polyvinylchlorid u.ä.. Wird das erfindungsgemäße Laminat vor Aufbringen der Schutzschicht in therapiegerechte Formate (Pflaster) aufgeteilt, so können die dann aufzubringenden Schutzschichtformate ein überstehendes Ende aufweisen, mit dessen Hilfe sie leichter von dem Pflaster abgezogen werden können.

Überraschenderweise vereinigt ein erfindungsgemäß hergestelltes Pflaster alle wünschenswerten biopharmazeutischen und technologischen Eigenschaften eines therapeutischen Systems in sich.

#### 1. Kontrollierte Wirkstofffreigabe

Der Gesamtaufbau des Pflasters gewährleistet eine über den größten Teil der Applikationszeit annähernd gleichbleibende Freigaberate. Ist in der Anfangsphase eine stoßartige Freisetzung erwünscht, so kann dies durch das Beladen der Haftklebeschicht bei der Herstellung beeinflußt werden.

#### 2. Steuerbarkeit der Freigabemenge

Die für die vorgesehene Applikationsdauer gewünschte Freigabemenge läßt sich in weiten Grenzen durch folgende Parameter einstellen:

- Zusammensetzung der Polymermatrices
- Absolute Wirkstoffkonzentration im Laminat
- Wirkstoffkonzentrationsgefälle über die Reservoirschichten
- Zahl der Reservoirschichten
- Dicke der Reservoirschichten
- Größe des Pflasters
- Zusatz von Trägerstoffen

so daß allen medizinischen Anforderungen entsprochen wird.

### 3. Steuerbarkeit der Freisetzungszeit

Die Dauer der therapeutisch notwendigen Freisetzungsrates läßt sich durch die Wahl des Verhältnisses von Wirkstoffmenge im Pflaster zur durchschnittlichen Freigaberate einstellen.

### 4. Dosierung

Der schichtenförmige Aufbau des Wirkstoffreservoirs, wobei jede Schicht an Wirkstoff übersättigt ist und die Wirkstoffkonzentration von Schicht zu Schicht ansteigt, führt zu einer im Vergleich zu bekannten Pflastern geringeren Beschränkung der Dosishöhe pro Flächeneinheit. Außerdem werden lokale Irritationen auf der Haut, die häufig infolge zu hoher Wirkstoffkonzentration auftreten, dadurch vermieden, daß die erste zur Haut hin liegende Reservoirschicht durch eine allenfalls mit Wirkstoff gesättigte Haftklebeschicht von der Haut getrennt ist, so daß ein Kontakt von ungelöstem Wirkstoff mit der Haut auf jeden Fall vermieden wird.

### 5. Variationsmöglichkeit der Freigabefläche

Da die erfindungsgemäßen Produkte weder auf Seitenwände, noch auf Umhüllungen oder Kantenabdichtungen angewiesen sind, kann das Laminat in beliebig große und gestaltete, den therapeutischen Bedürfnissen angepaßte Stücke zerteilt werden, was von besonderer Bedeutung

COPY

ist, wenn ein- oder ausschleichend dosiert werden muß.

#### 6. In vitro- in vivo-Korrelation der Wirkstofffreigabe

Unerwarteterweise entsprechen die erfindungsgemäßen Pflaster auch bezüglich der in vitro und in vivo-Wirkstofffreisetzung den hohen Anforderungen, die an ein therapeutisches System zu stellen sind. Die Korrelation ist dabei so gut, daß sich einfach in vitro Testmodelle als bioanalog erwiesen haben. Dies ermöglicht eine sichere Überprüfung der Chargenreproduzierbarkeit und Bioäquivalenz.

Der erfindungsgemäße Aufbau des Laminates wird nachfolgend weiter erläutert:

Die Anzahl der Schichten des Reservoirs wird den Erfordernissen entsprechend gewählt. Die untere Grenze liegt definitionsgemäß bei zwei Schichten, die obere aus praktischen und ökonomischen Gründen bei 12. In einer bevorzugten Ausführungsform liegt die Schichtenzahl zwischen zwei und sechs. Die Schichten sind gleich oder unterschiedlich dick, wobei die Einzelschichtdicke von 0,005 bis 5,0 mm variieren kann. In der Praxis sind Einzelschichtdicken von 0,01 bis 0,5 mm bevorzugt.

Für die Haftklebeschicht wird eine Schichtdicke von 0,005 bis 3,0 mm, vorzugsweise 0,01 bis 0,5 mm, gewählt.

Die Reservoirschichten können aus derselben Polymermatrix oder unterschiedlichen Polymermatrices zusammengesetzt sein. Die im Gesamtreservoir enthaltene Wirkstoffmenge beträgt bis zum Zehnfachen der therapeutisch benötigten Menge. Diese wird durch die Art des oder der Wirkstoff(e), die angestrebte Indikationsdauer und die Indikation des pharmazeutischen Produktes bestimmt.

Das Verhältnis der Wirkstoffkonzentrationen ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) in der an die Haftklebeschicht angrenzenden Schicht des übersättigten Reservoirs zu der in der an die Deckschicht angrenzenden Schicht des übersättigten Reservoirs liegt im Bereich von 1:1,1 bis 1:20, vorzugsweise 1:2 bis 1:20.

Die Herstellung des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Produktes erfolgt nach bekannten Technologien, wobei auf der wieder ablösbaren Schutzschicht die für den oder die Wirkstoff(e) durchlässige Haftklebeschicht, hierauf das übersättigte Wirkstoffreservoir und die abschließende undurchlässige Deckschicht aufgebracht werden. Erfindungsgemäß werden auf die Haftklebeschicht eine Schicht aus übersättigtem Wirkstoffreservoir, hierauf mindestens eine weitere Schicht des übersättigten Wirkstoffreservoirs, in der der oder die Wirkstoff(e) in einer höheren Konzentration ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) als in der zuvor aufgetragenen Reservoirschicht vorliegen, aufgebracht. Gegebenenfalls wird vor dem Aufbringen der undurchlässigen Deckschicht eine zusätzlich haftklebende Zwischenschicht aufgebracht. Der Aufbau des Laminates kann auch in umgekehrter Reihenfolge vorgenommen werden.

Die Haftklebe-, Zwischen- und/oder Reservoirschichten werden durch flächiges Verteilen von lösemittel- oder dispergiermittelhaltigen Massen erzeugt und das Löse- bzw. Dispergiermittel vor dem Aufbringen der nächsten Schicht im wesentlichen entfernt. Der Aufbau der Schichten erfolgt durch Zukaschieren. Eine andere Möglichkeit zur Erzeugung der Schichten besteht darin, daß man entsprechende lösemittelfreie Massen nach bekannten Techniken aus der Schmelze in flächige Gebilde überführt und sie danach laminiert. Voraussetzung für dieses Verfahren ist die Wärmestabilität aller Bestandteile bei den notwendigen Verarbeitungstemperaturen.



Beispiel 1

Ein pharmazeutisches Produkt gemäß der vorliegenden Erfindung mit 3-schichtigem Reservoiraufbau wird folgendermaßen hergestellt:

Eine nitroglycerinhaltige Haftklebemasse bestehend aus

0,175 kg Polyisobutylene (mittleres Molekulargewicht von 900.000 bis 1.400.000)

0,157 kg festes aliphatisches Kohlenwasserstoffharz

0,157 kg hydriertes Kolophoniumharz

0,0105 kg 5 proz. Lösung von Nitroglycerin in einem mittelkettigen Triglycerid

1,174 kg Spezialbenzin 80 - 110 als Lösungsmittel

wird so auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen, daß nach Abdampfen des Lösungsmittels eine Schicht von ca. 20 g/m<sup>2</sup> erhalten wird.

Auf die so erhaltene Haftklebeschicht wird die erste Reservoirschicht mit einem Flächengewicht von ca. 20 g/m<sup>2</sup> aufkaschiert.

Die Herstellung dieser Reservoirschicht erfolgt durch Aufbringen einer Dispersion, bestehend aus:

0,05 kg 10 proz. (G/G) Nitroglycerin-Lactose-Verreibung

0,153 kg Polyisobutylene (mittleres Molekulargewicht von 900.000 bis 1.400.000)

0,137 kg festes aliphatisches Kohlenwasserstoffharz

0,137 kg hydriertes Kolophoniumharz

0,01 kg Triglycerid als Lösungsmittel

1,148 kg Spezialbenzin 80 - 110 als Lösungsmittel

auf ein Trennpapier und Abdunsten des Dispersionsmittels.

In analoger Weise wird eine 2. Reservoirschicht mit einem Flächengewicht von ca.  $50 \text{ g/m}^2$  hergestellt, aus:

0,6 kg 10 proz. (G/G) Nitroglycerin-Lactose-Verreibung  
0,2 kg festes aliphatisches Kohlenwasserstoffharz  
0,2 kg hydriertes Kolophoniumharz  
0,025 kg Triglycerid als Lösungsmittel  
1,876 kg Spezialbenzin 80 - 110 als Lösungsmittel

und auf die 1. Reservoirschicht aufkaschiert.

In analoger Weise wird eine 3. Reservoirschicht hergestellt aus:

2,5 kg 10 proz. (G/G) Nitroglycerin-Lactose-Verreibung  
0,857 kg Polyisobutylen (mittleres Molekulargewicht von  
900.000 bis 1.400.000)  
0,77 kg festes aliphatisches Kohlenwasserstoffharz  
0,77 kg hydriertes Kolophoniumharz  
7,507 kg Spezialbenzin 80 - 110 als Lösungsmittel  
0,1 kg Triglycerid als Lösungsmittel

wobei zur Erreichung eines Flächengewichtes von ca.  $200 \text{ g/m}^2$  der Auftrag der Dispersion auf das Trennpapier in 3 aufeinanderfolgenden Schritten erfolgt. Die so erhaltene 3. Reservoirschicht wird auf die 2. Reservoirschicht aufkaschiert.

In analoger Weise wird die haftklebende Zwischenschicht mit einem Flächengewicht von ca.  $20 \text{ g/m}^2$  hergestellt, aus:

0,179 kg Polyisobutylen (mittleres Molekulargewicht  
900.000 bis 1.400.000)  
0,16 kg festes aliphatisches Kohlenwasserstoffharz  
0,16 kg hydriertes Kolophoniumharz  
1,167 kg Spezialbenzin 80 - 110 als Lösungsmittel

und auf die 3. Reservoirschicht aufkaschiert.

Nach Abdecken der haftklebenden Zwischenschicht mit einer undurchlässigen Deckschicht wird das erhaltene Laminat den therapeutischen Erfodernissen entsprechend in Einzelstücke aufgeteilt.

### Stabilitätsuntersuchungen

Die Stabilität wird an Abschnitten des oben hergestellten Laminates in der Größe von 4 x 4 cm durch offene Lagerung für 12 Wochen bei 31°C/70 % rel. Feuchte bzw. 40°C ermittelt. Die Ergebnisse dieser Stabilitätsuntersuchungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tabelle I

Lagerdauer (Wochen)	Gehalt Nitroglycerin ( % ) (Mittelwerte $\pm$ rel. S.D., n = 3)	
	31°C	40°C
0	100 $\pm$ 1,83	100 $\pm$ 1,83
2	100,8 $\pm$ 0,57	100,3 $\pm$ 2,1
4	98,3 $\pm$ 0,55	95,3 $\pm$ 0,5
8	99,2 $\pm$ 3,17	94,9 $\pm$ 0,5
12	99,7 $\pm$ 0,77	97,2 $\pm$ 0,58

### Wirkstofffreisetzung

#### 1. in vitro

Ein 16 cm<sup>2</sup> großes Stück des oben nach Beispiel 1 hergestellten Laminates wird nach Abziehen der Schutzschicht in isotonische Kochsalzlösung von 34°C eingetaucht und die freigesetzte Menge an Nitroglycerin nach festgelegten Zeitabständen flüssigkeitschromatographisch bestimmt. Das Volumen des Freigabemediums wird so gewählt, daß über die Dauer des Versuches 'sink'-Bedingungen eingehalten werden.

#### 2.1 in vivo

Einem Probanden wurden auf dem Brustkorb pro Applikation je ein 16 cm<sup>2</sup> großes, nach Beispiel 1 hergestelltes

Pflaster aufgeklebt. Nach 6, 12 und 26 Stunden wurden die Pflaster abgezogen und der jeweils darin verbliebene Nitroglyceringehalt chromatographisch bestimmt.

## 2.2 in vivo

6 Probanden wurden auf dem Brustkorb je ein 16 cm<sup>2</sup> großes, nach Beispiel 1 hergestelltes Pflaster aufgeklebt. Nach 24 Stunden wurden die Pflaster abgezogen und der jeweils darin verbliebene Nitroglyceringehalt chromatographisch bestimmt. Der Mittelwert der freigesetzten Menge betrug  $5,0 \pm 0,7$  mg/24 Stunden. Nach den in den Abschnitten 1 - 2.2 beschriebenen 'in vitro' und 'in vivo'-Versuchen ist eine ausgezeichnete 'in vitro'/'in vivo'-Korrelation der Freisetzungsmengen gegeben.

Die Ergebnisse sind in Figur 3 wiedergegeben. Die Freisetzungskurven (1) und (2) zeigen, daß das Nitroglycerin über die therapeutisch angestrebte Dauer von 24 Stunden kontrolliert und kontinuierlich aus dem Pflaster abgegeben wird, wobei die Abgaberate über fast 20 Stunden als annähernd konstant zu bezeichnen ist.

## Bioverfügbarkeit

Bei dem oben geschilderten Probandenversuch wurden nach Applikationszeiten von 0,5, 1, 2, 8 und 24 Stunden Blutproben entnommen und die Nitroglycerinplasmakonzentration kapillargaschromatographisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in Figur 4 wiedergegeben.

Danach liegen die Nitroglycerin-Konzentrationen über die Dauer der Anwendung im therapeutischen wirksamen Bereich.

### Beispiel 2

Anstelle des im Beispiel 1 verwendeten hydrierten Kolophoniumharzes wird ein halbflüssiges aliphatisches Kohlenwasserstoffharz verwendet, wobei die Mengenverhältnisse beibehalten werden. Das Beschichten und der Aufbau des Laminates werden nach dem gleichen Verfahren wie in Beispiel 1 durchgeführt.

Die Ergebnisse der 'in vitro' und 'in vivo'-Untersuchungen zur Nitroglycerinfreisetzung entsprechen den im Beispiel 1 erhaltenen. Die 'in vitro'-Freisetzungsrate in 24 Stunden beträgt hierbei 3,5 mg.

### Beispiel 3

Ein weiteres pharmazeutisches Produkt gemäß der vorliegenden Erfindung aber mit 2-schichtigem Reservoir-aufbau wird folgendermaßen hergestellt:

Eine nitroglycerinhaltige Haftklebmasse, bestehend aus:

- 20 g Polyisobutylene (mittleres Molekulargewicht von 900.000 bis 1.400.000)
- 18 g festes hydriertes Kohlenwasserstoffharz
- 12 g flüssiges hydriertes Kohlenwasserstoffharz
- 1 g 5 proz. Lösung von Nitroglycerin in einem Triglycerid
- 119 g n-Hexan

wird so auf eine einseitig mit Aluminium bedampfte und beidseitig abhäsiv ausgerüstete Schutzschicht aufgetragen, daß nach Abdampfen des Lösemittels eine Schicht von ca. 20 g/m<sup>2</sup> erhalten wird.

Auf die so erhaltene Haftklebeschicht wird die erste Reservoirschicht mit einem Flächengewicht von ca. 200 g/m<sup>2</sup> aufkaschiert.

Die Herstellung dieser Reservoirschicht erfolgt durch Aufbringen einer Dispersion, bestehend aus:

33,8 g Polyisobutylen (mittleres Molekulargewicht  
900.000 bis 1.400.000)  
30,44 g festes hydriertes Kohlenwasserstoffharz  
20,30 g flüssiges hydriertes Kohlenwasserstoffharz  
28,75 g 10 proz. (G/G) Nitroglycerin-Lactose-Verreibung  
1,69 g Triglycerid  
179,0 g n-Hexan

wobei zur Erreichung des Flächengewichtes von ca.  
200 g/m<sup>2</sup> der Auftrag der Dispersion auf das Trennpapier in  
2 aufeinanderfolgenden Schritten erfolgt.

In analoger Weise wird eine 2. Reservoirschicht mit einem  
Flächengewicht von ca. 100 g/m<sup>2</sup> hergestellt aus:

34,3 g Polyisobutylen (mittleres Molekulargewicht  
900.000 bis 1.400.000)  
30,9 g festes hydriertes Kohlenwasserstoffharz  
20,6 g flüssiges hydriertes Kohlenwasserstoffharz  
87,5 g 10 proz. (G/G) Nitroglycerin-Lactose-Verreibung  
1,7 g Triglycerid  
247,0 g n-Hexan

und auf die 1. Reservoirschicht aufkaschiert.

In analoger Weise wird die haftklebende Zwischenschicht  
mit einem Flächengewicht von ca. 40 g/m<sup>2</sup> hergestellt  
aus:

20,0 g Polyisobutylene (mittleres Molekulargewicht  
900.000 bis 1.400.000)  
18,0 g festes hydriertes Kohlenwasserstoffharz  
12,0 g flüssiges hydriertes Kohlenwasserstoffharz  
119,0 g n-Hexan

und auf die 2. Reservoirschicht aufkaschiert.

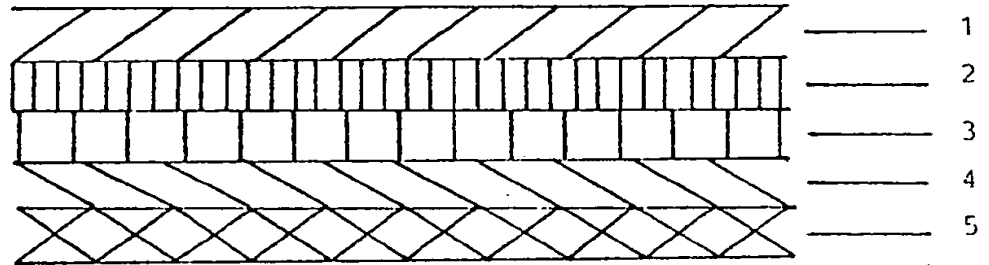
Nach Abdecken der haftklebenden Zwischenschicht mit einer undurchlässigen Deckschicht wird das erhaltene Laminat den therapeutischen Erfordernissen entsprechend in Einzelstücke aufgeteilt.

Es wurde wiederum die 'in vitro'- und 'in vivo'-Freisetzung von Nitroglycerin, wie im Beispiel 1 beschrieben, bestimmt. Die Freisetzungsraten 'in vitro' und 'in vivo' betrugen hierbei 3,5 mg bzw. 3,0 mg in 24 Stunden. Auch hier wird eine kontinuierliche und kontrollierte Nitroglycerinfreisetzung festgestellt.

-25-

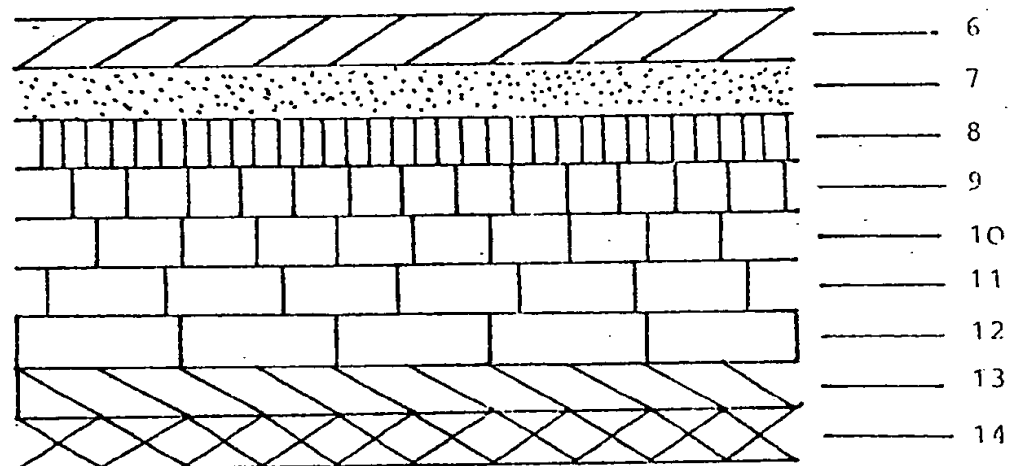
Nummer: 33 15 272  
Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 L 15/06  
Anmeldetag: 27. April 1983  
Offenlegungstag: 31. Oktober 1984

3315272



Figur 1:

Querschnitt durch ein Laminat mit zweischichtigem Reservoiraufbau

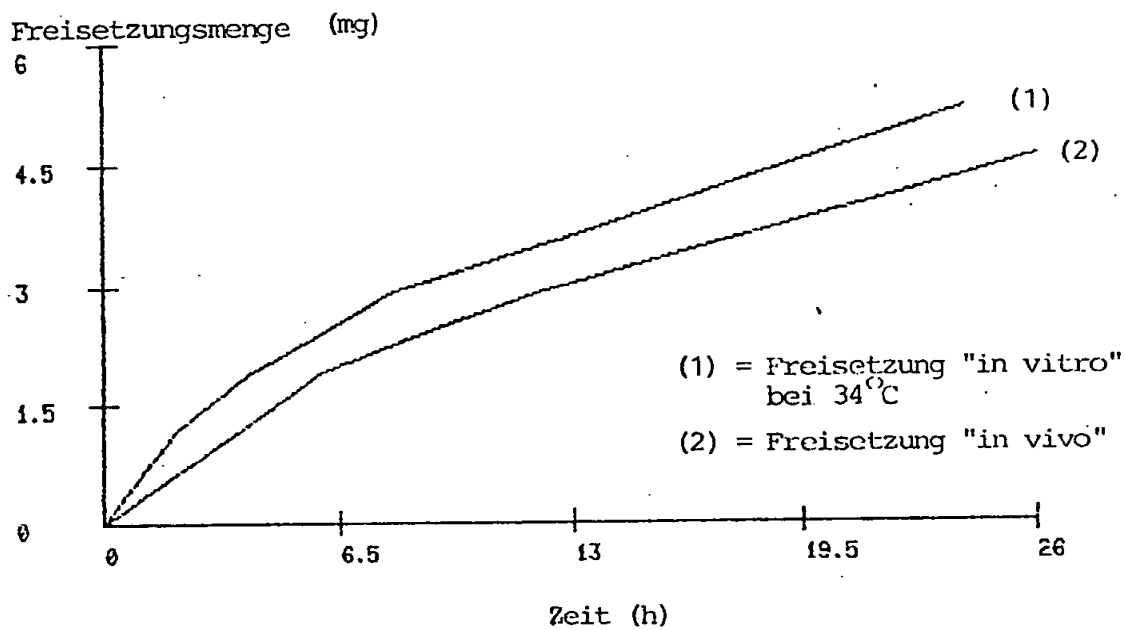


Figur 2:

Querschnitt durch ein Laminat mit fünfschichtigem Reservoiraufbau



Fig. 3



3315272

-24-

Fig. 4

